Projekt 2.6 Komputerowe projektowanie, synteza oraz badania właściwości biologicznych związków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym

Promotor: prof. Bartosz Grzybowski, dr Anna Żądło-Dobrowolska

Instytut: Instytut Chemii Organicznej PAN

WWW: https://www.icho.edu.pl/zespol/bartosz-grzybowski/

Opis zadań:
- projektowanie komputerowe aktywnych, bezpiecznych i selektywnych związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej,
- dokowanie molekularne zaprojektowanych związków do miejsca aktywnego wybranych celów biologicznych (enzymów/białek),
- przeprowadzanie symulacji dynamiki molekularnej,
- syntezę organiczną najbardziej obiecujących związków oraz ich oczyszczanie i analizę (np. NMR, MS, HPLC),
- badania in vitro aktywności biologicznej, w szczególności właściwości inhibujących wobec wybranych enzymów lub linii komórkowych.

Cel projektu:
Celem projektu jest przyspieszenie odkrywania bezpiecznych i skutecznych inhibitorów metaloproteinazy macierzy 9 (MMP 9) z wykorzystaniem zaawansowanego projektowania leków wspomaganego przez sztuczną inteligencję. Zakładamy, że zastosowanie nowoczesnego oprogramowania z zakresu chemii medycznej, wykorzystującego zarówno algorytmy retrosyntetyczne, jak i syntezy w przód, umożliwi generowanie nowych, a jednocześnie syntetycznie dostępnych struktur chemicznych. Prace rozpoczną się od modelowania komputerowego w celu wygenerowania od setek do tysięcy potencjalnych cząsteczek, po czym zostaną ocenione pod kątem powinowactwa wiązania do enzymu MMP 9 oraz kluczowych właściwości farmakokinetycznych. Najbardziej obiecujące związki będą dalej analizowane z wykorzystaniem dokowania molekularnego w celu oceny sposobu wiązania i selektywności, a także symulacji dynamiki molekularnej w celu oszacowania stabilności oddziaływań ligand-białko. Takie podejście pozwoli na wyselekcjonowanie związków o najwyższym prawdopodobieństwie sukcesu, czyli takich, które łączą silną aktywność hamującą wobec MMP 9, selektywność względem innych izoform MMP oraz korzystne właściwości lekopodobne i profil bezpieczeństwa. Najbardziej obiecujące związki zostaną zsyntetyzowane w laboratorium i poddane badaniom in vitro na liniach komórkowych w celu potwierdzenia ich potencjału przeciwnowotworowego.

Wymagania:
Wymagane kwalifikacje:
-tytuł magistra chemii lub pokrewnej dziedziny,
-solidna ogólna wiedza z chemii organicznej,
-praktyczne doświadczenie w syntezie organicznej,
-umiejętność analizy i interpretacji danych eksperymentalnych,
-dobra znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie (w stopniu wystarczającym do samodzielnej pracy naukowej).
Mile widziane kwalifikacje: znajomość chemii obliczeniowej i/lub chemii medycznej.